

外科領域における Amoxycillin の基礎および臨床成績

石井哲也・横山 隆・杉原英樹・中井隼雄・岸大三郎

広島大学医学部第一外科

(主任 田口一美教授)

新しい抗菌性化学療法剤の発見、開発は外科的感染症の治療にも大いに貢献しているが、宿主、寄生体、薬剤の3者の関係において、寄生体自体にも耐性菌が増加し、宿主の条件の変化と相まって、多剤耐性ブドウ球菌感染症¹⁾²⁾や、グラム陰性桿菌感染症の増加等、感染症の変遷が見られる³⁾⁴⁾。こういう時点において、実地临床上、従来の抗生剤よりさらに優れた特性を有する抗生剤の開発が望まれている。

我々が今度臨床検討の機会を持つことの出来た Amoxycillin は英国ビーチャム社研究所で開発され、従来の経口用 Ampicillin に比し、優れた吸収性を有し、高い血中濃度を得られることが特徴とされている⁵⁾。以下、我々が検討し得た事項につき報告する。なお略字は化学療法学会の定める所にしたがった。

I 成 績

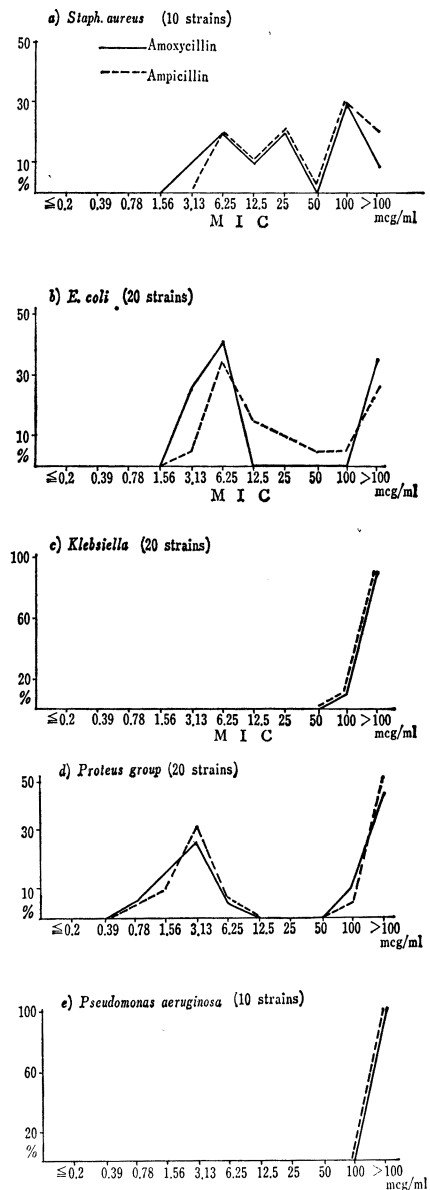
A) 病巣由来各種細菌の抗生剤感受性分布 (Fig. 1)

感受性測定は日本化学療法学会 MIC 小委員会の定めた方式にしたがい⁶⁾、寒天平板希釈法により 0.2~100 mcg/ml の各濃度の抗生剤を加えた Heart infusion 寒天 (栄研) を作り、これにトリプトソイブイオン (日本製薬) に培養した菌液を画線塗抹し測定した。

病巣由来 Coagulase 陽性ブ菌の薬剤感受性は Fig. 1 のとおり、Amoxycillin では 12.5 mcg/ml を中心とする群と 100 mcg/ml 以上に属する群に分けられ、ABPC とほぼ同様の感受性分布を示し、抗菌力も同等と考えられる。

E. coli 20株に対する Amoxycillin の感受性分布をみると、6.25 mcg/ml と 100 mcg/ml 以上に Peak を示す2峰性の分布を示し、ABPC と全く同様の分布で両者に差異は認められなかった。*Klebsiella* 20株に対しては Amoxycillin, ABPC 共に 100 mcg/ml 以上に分布し、感受性株は認められない。*Proteus* 20株に対しては Amoxycillin, ABPC 共に 3.13, 100 mcg/ml 以上の2つに Peak を示し、おそらく *Proteus mirabilis* に対しては良好な感受性を示すものと考えられる。*Pseudomonas* 10株に対しては全株が Amoxycillin, ABPC に対して高度耐性株であり、臨床的効果は期

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates



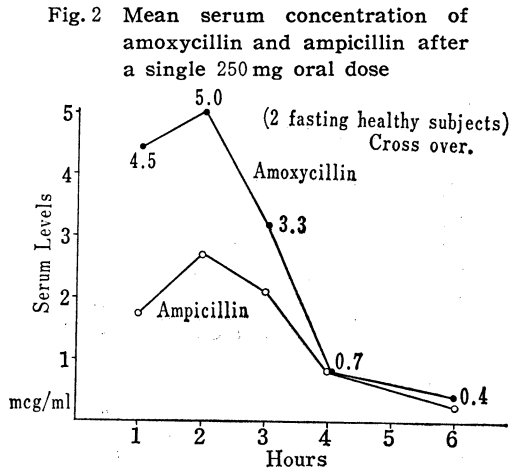
できない。

B) 吸収排泄

検定菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用い Heart infusion 培地で薄層重層カップ法を行ない測定した。なお標準曲線は磷酸緩衝液 pH 7.2 希釈を用い作製した。

1) 血清中濃度 (Fig. 2)

Amoxycillin, ABPC 共にそれぞれ 57 kg, 85 kg の健康男子 2 名に空腹時、経口的に 250 mg を投与し、1, 2, 3, 4, 6 時間毎に採血し測定した。結果は Fig. 2 のとおり、それぞれ投与後 2 時間目に最高値を示し、Amoxycillin 5.0, ABPC 2.7 mcg/ml であり、Amoxycillin が ABPC に比し、約 1.8 倍の高い血清中濃度を呈していた。しかし、3, 4, 6 時間後には徐々に両者の値は接近している。



2) 尿中排泄 (Fig. 3)

Amoxycillin, ABPC をそれぞれ 61 kg, 57 kg の健康男子 2 名に空腹時経口的に 250 mg を投与し、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間目に採尿し測定した。

結果は Fig. 3 のとおり、それぞれ平均値は Amoxycillin, 2 時間まで 21.4%, 4 時間まで 51.1%, 6 時間まで 58%, 8 時間まで 61% であり、ABPC ではそれぞれ 14%, 32.5%, 42%, 44.5% で Amoxycillin が Total で 20% 弱、尿中排出が高値を示している。これは Amoxycillin の吸収性の優れていることによると考えられた。

3) 胆汁中排泄 (Fig. 4, Fig. 5)

対象は胆道手術後 T チューブにて総胆管ドレナージを行なった 66 才, 56 才, 57 才の患者でそれぞれ総胆管の狭窄を有していた。空腹時に Amoxycillin 250 mg を投与し、1~8 時間まで 1 時間毎に胆汁をとり、測定した。

Fig. 3 Mean urinary recovery of amoxycillin and ampicillin after a single 250 mg oral dose

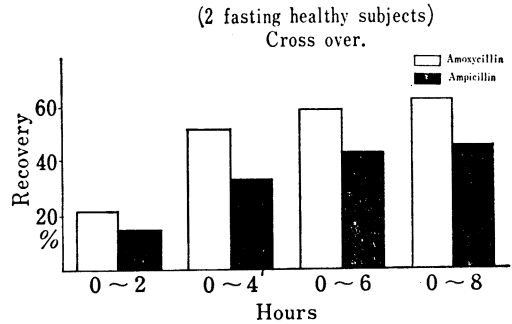


Fig. 4 Mean bile concentration of amoxycillin after a single 250 mg oral dose

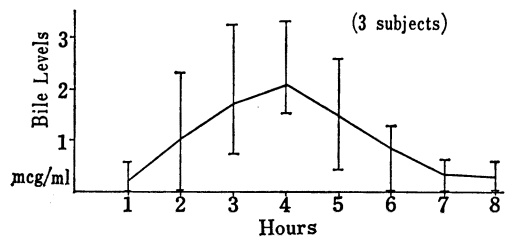
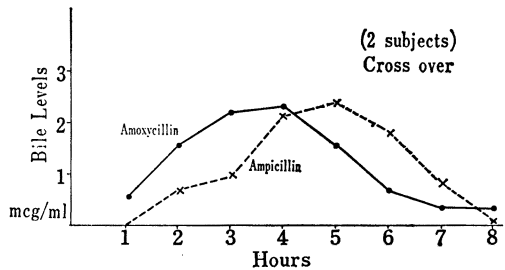


Fig. 5 Mean bile concentration of amoxycillin and ampicillin after a single 250 mg oral dose



結果は Fig. 4 のとおり、大きな個体差があることがうかがわれ、平均値では 4 時間目に最高濃度 2.0 mcg/ml を示した。ABPC との Cross-over を行なった 2 例の症例では Fig. 5 のとおり、最高胆汁中濃度は ABPC のほうがやや高く、且つ ABPC 投与時のほうが胆汁流出量が大であったため、総排出量では ABPC のほうが高値を示した。

胆汁中濃度は症例による差異が極めて大であり、これは肝機能障害の程度により大きく左右されることが推測される。

Table 1 Clinical effects of amoxycillin

No	Age & Sex	Diagnosis	Causative organism	Daily dose (mg) × Duration (days) (Drug combined)	Course	Effect*	Side effect
1	36 M	Panaris on left index finger	Unidentified	750 × 4 (-)	Inflammation abated on day 3, resolved on day 4.	++	-
2	30 M	Furuncle on left hip	<i>Staph. epid.</i> PC(##) TC(##) ABPC(##) KM(##) SM(-) CP(##)	750 × 7 (-)	Inflammation abated on day 3, resolved on day 7.	++	-
3	63 M	Panaris on left middle finger	<i>Staph. aureus</i> PC(##) TC(##) ABPC(##) KM(##) SM(+) CP(##)	750 × 4 (-)	Inflammation mostly resolved on day 2, cured on day 4.	##	-
4	33 M	Furuncle on face	<i>Staph. aureus</i> PC(##) TC(##) ABPC(##) KM(##) SM(-) CP(##)	750 × 4 (-)	Cured on day 3.	##	-
5	32 F	Mastitis	<i>Staph. aureus</i> PC(+) TC(-) ABPC(+) KM(##) SM(-) CP(+)	750 × 7 (-)	Inflammation not abated.	-	-
6	20 M	Furuncle on right hip	Unidentified	750 × 3 (Sedes®)	Inflammation abated on day 3. Cured on day 5.	++	-
7	16 M	Furuncle on right hip	<i>Staph. aureus</i> PC(##) TC(##) ABPC(##) KM(##) SM(-) CP(##)	750 × 3 (-)	Inflammation abated on day 3.	++	-
8	71 M	Subacute cholecystitis	Unidentified	1000 × 3 (-)	Pain slightly reduced. Fever developed after stop of drug.	+	-
9	43 M	Biliary tract infection (calculus(+))	<i>E. coli, Proteus</i> ABPC(-) ABPC(-) CP(-) CP(-)	1000 × 10 (-)	Fever persisted. Pain reduced. Fever developed on day 7.	-	-
10	75 F	Calculi in common bile duct	<i>E. coli, Klebsiella</i> ABPC(-) ABPC(-) CP(-) CP(-)	1000 × 7 (-)	Afebrile on day 4. Microbials persisted.	+	-
11	59 M	Cholecystitis	Unidentified	1000 × 6 (-)	Afebrile on day 3. Icterus reduced.	++	-
12	26 M	Cholecystitis	Unidentified	1000 × 6 (-)	Hypochondrial pain reduced.	+	-

13	51 F	Biliary tract infection	Unidentified	1000×5 (-)	Afebrile on day 4. Thereafter fever didn't develop.	+	-
14	62 M	Subacute biliary tract infection	Unidentified	1000×4 (-)	Fever alleviated on day 4, and thereafter afebrile.	++	-

* ++: Excellent +: Good -: Fair -: Poor

C) 臨床成績 (Table 1)

臨床投与例は Table 1 に示すとおり、7例の外科的表在感染症と7例の胆道感染症を対象とした。なお薬剤は食後に服用するよう指導した。

効果判定は当教室の基準に従いがい、著効:投与後48時間以内に著しく症状の改善をみたもの、有効:投与後臨床症状が漸次改善したもの、やや有効:投与後したいに症状の軽快をみる、他の因子が大きく関与したと考えられるもの、無効:症状の不変もしくは増悪したもの、とした。その結果、表在性感染症例では著効2例、有効4例、無効1例であり、良好な成績であつた。無効例は症例(5)の乳腺炎の患者で、ABPC に対してディスク法により感受性(+)の *Staphylococcus aureus* であつたが、7日間投与しても、炎症症状軽減せず無効と判定した。胆道感染症7例中、有効2例、やや有効4例、無効1例であつたが、胆汁中濃度の検討からしても、投与量の問題、および肝障害の程度の検討をすることが必要と思われた。

副作用については、自覚症状として胃腸障害、皮膚症状の有無を、他覚所見として、血液検査(赤血球, Ht, Hb, 白血球)を全例に、肝機能検査(Alkaline-phosphatase, GOT, GPT)を5例、尿検査(蛋白, 糖, 沈渣)を全例に、投与前後に行ない検討した。なお、PC test 陽性またはPCアレルギーの既往のある患者には投与しなかつた。その結果、自覚症状として胃腸症状を訴えたものはなく、発疹も認めなかつた。原疾患の増悪を来たした胆道感染症1例に GOT, Al-phos の上昇を認めた以外に特記すべき副作用は認めなかつた。

II 結 語

以上の結果から、新抗生物質 Amoxycillin は、抗菌力、感受性分布に於いて、従来の ABPC と殆んど同程度の成績を示したが、同量の経口投与により、Amoxycillin は、ABPC の約1.8倍の血中濃度を得ることが可能で、副作用の少ないことと相まって、臨床投与を行なうさい非常に有用であると考えられる。また、胆汁排出も優れたものとは云い難いが、症例によつては、投与量を増すことによつて、有効であることが示唆された。

すなわち、ブ菌感染症を始め、大腸菌、変型菌感染症の治療に有用な薬剤であると結論する。

終りに、御指導を賜つた田口一美教授に、深甚なる感謝の意を捧げます。

参 考 文 献

- 1) 石井哲也: 外科領域における病院内薬剤耐性ブドウ球菌交叉感染防止に関する研究。Chemotherapy 13: 283, 1965
- 2) MITSUHASHI, S.: Epidemiological and genetical study of drug resistance in *Staphylococcus aureus*. Jap. J. Microbiol. 11: 49, 1967
- 3) 上村良一他: 外科領域における変形菌感染症の治療。臨床と研究 47: 822, 1970
- 4) 石井哲也他: 外科手術に関連する抗菌性化学療法。麻酔と蘇生 8: 59, 1972
- 5) GORDON, R. C. et al.: Comparative clinical pharmacology of amoxycillin and ampicillin administered orally. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 4: 504~507, 1972
- 6) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 16: 98, 1968

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON A NEW ANTIBIOTIC,
AMOXYCILLIN IN THE FIELD OF SURGERY

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, HIDEKI SUGIHARA,
HAYAO NAKAI and DAIZABURO KISHI

The First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University
(Director : Prof. KAZUMI TAGUCHI)

Amoxycillin was studied of fundamental and clinical bases.

The antimicrobial activity was found equal to that of ampicillin when coagulase-positive *Staphylococci*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* group, and *Ps. aeruginosa* were used as test organisms.

The serum levels and urinary excretion were composed with those of ampicillin in two healthy volunteers who received a single oral dose of 250 mg under a cross-over design.

The peak serum level, attained 2 hours after administration, was 5.0 mcg/ml for amoxycillin and 2.7 mcg/ml for ampicillin.

Urinary recovery in the first 8-hour urine sample was 61% for amoxycillin and 44.5% for ampicillin.

Biliary levels were studied in 3 patients who underwent drainage from the common bile duct. A cross-over method was applied to two of them. The peak level and the time required were 2.3 mcg/ml and 4 hours for amoxycillin and 2.4 mcg/ml and 5 hours for ampicillin.

Therapeutic effectiveness was comparatively studied in two groups : 7 patients with surgical superficial infection and 7 with biliary infection. The daily dose was 750 mg in the former and 1,000 mg in the latter. Good response was obtained in 6 and 2 respectively. No side effect was recorded.